

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

POUR LE

N^o 325

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bastien, Robert LECLAIR

Interne de l'Hôpital de Gonesse (S.-et-O.).

Né le 26 mars 1914, à Rochechouart (Hte-Vienne).

Les Formes Anémiques des Hémopathies Benzoliques

Président : M. AUBERTIN, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bastien, Robert LECLAIR

Interne de l'Hôpital de Gonesse (S.-et-O.).

Né le 26 mars 1914, à Rochechouart (Hte-Vienne).

Les Formes Anémiques des Hémopathies Benzoliques

Président : M. AUBERTIN, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1940

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	PIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ...	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LÉVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HARVIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CACHERA Pathologie médicale.
BARIÉTY Pathologie médicale.	CORDIER Anatomie.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.	COUVELAIRE (Roger). Urologie.
BONNET Bactériologie.	DELARUE Anatomie pathologique.
BOULANGER Chimie.	DELAY Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.	DEGREZ (H.) Physique.
BROUET Pathologie médicale.	DESOILLE Médecine légale.
BULLIARD ... Histologie.	DIGONNET ... Obstétrique.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

MM.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.

MM.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER .. Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.
 ALAJOUANINE. }
 BRULÉ. }
 CATHALA. }
 CHABROL. }
 CHEVALLIER. }
 DONZELOT. } Clinique médicale.
 DUVOIR. }
 GASTINEL. }
 HUGUENIN. }
 LAROCHE (G.). }
 LIAN. }
 MOREAU. }
 PIEDELIÈVRE. }
 SÉZARY. }

MM.
 BASSET. }
 BROcq. }
 CADENAT. }
 GATELLIER. }
 de GAUDART }
 d'ALLAINES. } Clinique chirurgicale.
 LEVEUF. }
 MOULONGUET. }
 MOURE. }
 QUENU. }

MM.
 ECALLE. }
 METZGER. } Clinique obstétricale
 PORTES. }
 VIGNES. }

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ou à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*En témoignage des durs sacrifices qu'il
s'est imposé; qu'il trouve dans cette thèse
un bien modeste remerciement.*

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES AUBERTIN

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a prodigué ses bienveillants conseils.

Qui nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude pour la bonté qu'il ne cesse de nous témoigner.

A NOS JUGES

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR MATHIEU
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LABBE (*in memoriam*)
MONSIEUR LE DOCTEUR BRECHOT
MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNES
MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU

A MESSIEURS LES DOCTEURS CARDOT ET CORNU
de l'Hôpital de Gonesse (S.-et-O.).

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS.

LES COMPOSÉS BENZOLIQUES.

LA FORME COURANTE DE L'HÉMOPATHIE BENZOLIQUE.

Etiologie.

Clinique :

Les signes hémorragiques.

L'atteinte de la série blanche.

L'atteinte de la série rouge.

LES FORMES ANÉMIQUES DE L'HÉMOPATHIE BENZOLIQUE.

LES OBSERVATIONS : *Observation inédite.*

Observations recueillies dans la littérature.

ETUDE SYNTHÉTIQUE : Fréquence.

Etiologie.

Manifestations cliniques.

Examen hématologique.

Evolution.

Anatomie pathologique.

Pronostic.

Diagnostic.

Traitement.

CONSIDÉRATIONS MÉDICO-SOCIALES.

CONCLUSIONS.

AVANT-PROPOS

Les hémopathies benzoliques sont des affections de connaissance assez récente, nées pour ainsi dire avec les progrès de l'industrie. Ce sont, dans l'immense majorité des cas, des maladies professionnelles et on comprend que leur apparition soit liée à l'essor de l'industrie chimique, des vernis, des graisses et surtout du caoutchouc.

QUINCAUD (1883) signale le premier l'existence de lésions sanguines dans l'intoxication benzolique, mais c'est en 1897 que SANTESSON, de Stockholm, en présentant au Congrès de Moscou, neuf cas de purpura hémorragique benzolique, attire l'attention du monde médical sur cette nouvelle affection.

La même année, en France, LÉNOIR et CLAUDE publient des cas de purpura benzolique avec anémie.

En 1907, SABRAZÈS, MURATET et PAJAUD étudient, sur le lapin, les effets de l'inhalation et de l'injection sous-cutanée de benzol.

En 1910-11, SELLING, de Baltimore, dans un mémoire resté classique, fixe le tableau clinique de l'affection.

Dès lors, les travaux se multiplient et il serait vain de vouloir les citer tous : Signalons parmi les plus importants, ceux de MM. JULIEN et BOVIN, LEWIN, DESBOUIS et LANGLOIS, AUBERTIN, LÉVY-BRUHL, DELORME,

DELARUE, J. ROBERT LÉVY, MERKLEN et ISRAEL, ACHARD, P. E. WEIL, DUVOIR, LAMY.

Le benzène est un toxique du sang qui frappe tous les éléments figurés et réalise une atteinte qualifiée dans les cas graves de panmyélophtisie. Mais suivant la prédominance sur telle ou telle lignée des éléments du sang, on a des tableaux cliniques variés, permettant d'isoler des formes anémiques, purpuriques, agranulocytaires. Ces formes ne sont d'ailleurs jamais pures au sens absolu du mot; la leucopénie en particulier est de règle au cours de toute hémopathie benzolique.

Le présent travail nous a été inspiré par un cas d'anémie benzolique à peu près pure, que nous avons eu l'occasion de suivre dans le service de Monsieur le Professeur AUBERTIN, à l'hôpital de la Pitié. Nous avons pu recueillir un certain nombre d'observations de formes anémiques du benzolisme sanguin. C'est à l'aide de ces données que nous tenterons une étude synthétique des anémies benzoliques.

Il nous a paru utile de rappeler, au début de notre travail, quelques notions fondamentales sur les composés benzoliques, car si le mot benzène ne prête à aucune équivoque dans le langage du chimiste, les termes benzol, benzène, benzine sont souvent employés sans discernement par les gens appelés à manipuler ces produits et de fâcheuses confusions peuvent en résulter.

Nous décrirons brièvement le tableau commun de l'hémopathie benzolique, avec son atteinte globale

du sang pour pouvoir mieux situer dans ce cadre les formes anémiques qui nous intéressent plus spécialement.

Monsieur le Professeur AUBERTIN a bien voulu nous guider dans la rédaction de cette thèse. Qu'il nous soit permis de l'assurer ici de notre très respectueuse gratitude.

LES COMPOSES BENZOLIQUES

Le benzène est le représentant des carbures aromatiques. On lui attribue la formule brute C^6H^6 . Parmi les formules de constitution qui ont été proposées, la plus connue est la formule hexagonale de Kékulé.

Voici ses principales constantes physiques :

point de fusion : $+ 6^\circ$.

point d'ébullition : $+ 80^\circ$.

densité à 0° : 0,88.

On l'obtient au laboratoire par distillation sèche du benzoate de chaux; sa synthèse est possible à partir de l'acétylène, qui se condense sous l'action de la chaleur pour donner du benzène.

Il donne un très grand nombre de dérivés substitués.

Ses homologues supérieurs existent avec lui dans le goudron de houille; on sait faire leur synthèse par diverses méthodes, en particulier la réaction de Friedel et Crafts et la réaction de Wurtz, appliquée à la série aromatique par Fittig.

Tous les carbures benzéniques donnent des accidents sanguins; il paraît donc logique d'attribuer ces accidents au noyau benzénique lui-même.

Les produits employés dans l'industrie sont désignés sous le nom de benzol ou benzène.

Le *benzol brut* est le produit de première distillation du goudron de houille. C'est un mélange assez complexe, renfermant à part le benzène et ses homologues, des dérivés du naphtène, du thiophène, des phénols, des crésols, des dérivés pyrroliques.

Ce benzol brut, soumis à des distillations fractionnées et à des lavages, aboutit au benzol rectifié et lavé.

Le *benzol rectifié et lavé* ne contient plus que des carbures benzéniques et le thiophène C_4H_4S , impureté particulièrement difficile à éliminer. C'est lui qui est utilisé en teinturerie et dans l'industrie du caoutchouc.

Le *benzène (ou benzol) cristallisable* enfin, débarrassé de toutes les impuretés, représente le terme ultime du raffinage. C'est lui qu'on utilise dans l'industrie pharmaceutique et pour les dégraissages délicats.

Il faut noter que les produits industriels, dont la purification est plus ou moins poussée, ne rentrent pas toujours dans l'une de ces trois catégories; ceci a son intérêt, car, à côté du rôle majeur que joue le benzène, les impuretés peuvent exercer leur action nocive et un benzol est d'autant plus toxique qu'il est moins pur.

On désigne souvent sous le nom de benzène ou benzine des produits tirés du pétrole; cette dénomination est abusive, car les pétroles ne contiennent pratiquement pas de benzène. En effet, les pétroles

d'Amérique sont surtout formés d'hydrocarbures aliphatiques, les pétroles de Galicie et de Russie contenant en plus des carbures naphtaléniques.

C'est donc par abus de langage que l'essence ordinaire ou l'éther de pétrole sont désignés sous le nom de benzène du pétrole.

La toxicité de ces produits est d'ailleurs bien inférieure à celle du benzène. M. KOHN-ABREST évalue la toxicité des pétroles d'Amérique à un dixième de celle du benzène pur, alors que d'après MM. LAUNOY et LÉVY-BRÜHL la toxicité des pétroles de Russie serait au plus égale à un tiers de celle du benzène.

L'HEMOPATHIE BENZOLIQUE COURANTE

C'est une affection assez fréquente, d'allure variable suivant les cas, car, à côté du toxique, cause déterminante, il y a des facteurs individuels qui conditionnent la forme sous laquelle se manifeste l'intoxication et sur l'importance desquels il convient d'insister d'emblée.

ETIOLOGIE. — Dans la grande majorité des cas il s'agit d'une intoxication professionnelle. Les cas d'intoxication accidentelle sont rares; rares aussi les cas où un traitement benzolique prescrit chez un leucémique dépasse son but et aboutit à une hémopathie.

La voie par laquelle le toxique pénètre dans l'organisme est avant tout aérienne. L'homme retient 80 à 84 % du benzène de l'atmosphère et on conçoit qu'une certaine évaporation du produit soit inévitable au cours des manipulations industrielles.

A côté de cette voie d'introduction majeure, l'absorption cutanée est négligeable, bien que les mains de certains ouvriers soient presque constamment en contact avec du benzène.

La voie digestive est peu importante dans l'intoxication professionnelle; il faut noter que si le benzène est assez mal toléré par les muqueuses digestives, il est au contraire très bien absorbé.

On observe donc des cas d'intoxication benzolique dans toutes les industries où ce produit est employé comme solvant. C'est le cas de l'industrie du caoutchouc, de l'héliogravure, de la miroiterie, de la teinturerie, de l'industrie des résines, des vernis, de certaines industries pharmaceutiques, du pyramidon par exemple.

Mais si le produit nocif est toujours le même, le terrain qu'il rencontre ne réagit pas toujours de la même façon et ces facteurs individuels, dont on ignore la nature, déterminent l'allure que prennent les accidents, leur date d'apparition, leur gravité. Des différences considérables existent chez les ouvriers d'une même usine, chez les membres d'une même famille et ce sont ces différences qui ont conduit M. P. E. WEIL à créer le terme de sol hématique.

L'affection est beaucoup plus fréquente chez la femme.

Le jeune âge semble constituer une cause favorisante, le maximum de sensibilité se plaçant à l'époque de la puberté.

Le potentiel vital de l'individu intervient également : les tares antérieures, les infections, la grossesse favorisant l'intoxication benzolique.

Ce rôle prépondérant du terrain rapproche les hémopathies benzoliques des hémopathies auriques, arsénobenzoliques, radiothérapiques. Il est intéressant de noter que toutes ces hémopathies sont plus fréquentes dans le sexe féminin (P. E. WEIL).

CLINIQUE. — Les accidents se manifestent après un temps de latence très variable, suivant l'intensité de l'intoxication et la sensibilité individuelle : quelques semaines dans certains cas, quelques mois ou même des années dans d'autres cas.

Le mode de début est assez variable, progressif dans certains cas, brusque dans d'autres.

Les malades sont souvent amenés à consulter pour des troubles fonctionnels tels que l'asthénie, la dyspnée d'effort, les courbatures, auxquels se mêlent les autres signes d'anémie : vertiges, bourdonnements d'oreille, œdèmes. La pâleur des téguments peut les frapper, de même que des accidents hémorragiques.

L'examen permet en général de noter la coexistence de 3 ordres de troubles : purpura, granulopénie, anémie, mais dont certains peuvent prédominer.

Le *purpura* existe dans la majorité des cas, mais son importance est variable.

Dans certains cas, c'est un syndrome hémorragique bénin, se résumant à quelques épistaxis, gingivorragies ou métrorragies coexistant avec une éruption purpurique discrète, faite de pétéchies ou d'ecchymoses, une anémie légère, peu de troubles de la formule blanche. Ce syndrome disparaît en général par le repos et la cessation de l'intoxication.

Dans d'autres cas, au contraire, c'est un purpura grave, avec une éruption pétéchiale et ecchymotique très abondante, des gingivorragies, des épistaxis, des métrorragies pouvant être inquiétantes par elles-mêmes. On a signalé des hémorragies pharyngées, ré-

tiennes, même des hémoptysies. Le temps de saignement est très allongé, de même que le temps de coagulation; le signe du lacet est des plus nets.

Des signes d'anémie grave hyperchrome sont en général associés; un syndrome d'ictère hémolytique a été noté dans certains cas.

La formule blanche est très troublée dans ces formes graves qui réalisent une sidération totale de la moelle et dont le pronostic est extrêmement réservé.

Des accidents bucco-pharyngés peuvent apparaître complétant le tableau.

Des signes nerveux ont été signalés dans certains cas : syndrome des fibres longues dans l'observation de MM. FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRÜHL; exagération des réflexes avec clonus mais sans signe de Babinski dans les cas de MM. LAIGNEL-LAVASTINE, J. R. LÉVY et DESOILLE.

La gravité des accidents purpuriques est donc très variable. Certains cas ne paraissent jamais très menaçants, d'autres donnent une impression de gravité immédiate et ne guérissent que grâce à une thérapeutique énergique, d'autres enfin ont l'allure d'un purpura fulminans et évoluent en quelques jours, toute tentative thérapeutique étant vouée à l'échec.

L'atteinte de la série blanche est absolument constante dans l'hémopathie benzolique.

Le nombre des globules blancs est diminué, surtout au dépens des polynucléaires neutrophiles, cette gra-

nulopénie pouvant être très importante sans que le pronostic soit fatal.

L'agranulocytose benzolique peut être latente. C'est ainsi que NEWTON signale le cas de trois ingénieurs exposés pendant quinze jours à des vapeurs de benzol et dont deux ne se plaignaient d'aucun trouble fonctionnel. L'examen hématologique montrait cependant chez l'un d'eux une anémie à 3.500.000 hématies avec 1.250 leucocytes, chez l'autre une anémie avec 4.000.000 hématies avec 1.700 leucocytes.

Le troisième sujet, qui souffrait de céphalée, courbatures, anorexie et qui avait maigri, était lui aussi, nettement anémique et leucopénique.

L'agranulocytose benzolique accentuée n'est jamais pure; elle s'accompagne d'un syndrome purpurique et d'une atteinte de la série rouge, le tout réalisant dans les cas marqués l'aleucie hémorragique.

A l'opposé de l'agranulocytose benzolique il faut citer les cas, beaucoup plus rares, où le toxique semble avoir une action excitante sur la moelle et détermine une leucose aiguë.

L'anémie est d'observation courante chez les ouvriers ayant à manipuler le benzol. Elle peut rester latente ou se manifester par des signes fonctionnels assez marqués pour que le malade vienne consulter.

Dans les cas légers, le nombre des globules rouges oscille autour de 4.000.000; il peut tomber au-dessous de 2.000.000 et même de 1.000.000 dans les cas sévères. La valeur globulaire s'élève en même temps. L'aniso-

cytose et la polychromatophilie sont fréquentes, la poïkilocytose plus rare.

Il faut insister sur l'importance des anémies légères qui ne sont souvent que le signe précurseur d'une atteinte plus sévère et dont la constatation implique la cessation de toute manipulation de benzol et une thérapeutique énergique.

En résumé, le benzol frappe tous les éléments du sang avec une intensité variable suivant l'importance de l'intoxication et la sensibilité de l'individu. Les globules blancs; en particulier les polynucléaires neutrophiles sont touchés dans la presque totalité des cas. Les globules rouges résisteraient mieux à l'action du toxique.

Le *myélogramme* montre le degré de l'atteinte de la moelle osseuse. Les trois lignées sont en général touchées. Dans les cas légers on ne constate qu'une diminution du nombre des éléments granuleux et une réaction érythroblastique, compensatrice de l'anémie. Dans les cas graves, c'est l'image de l'aplasie médullaire plus ou moins complète.

L'importance pronostique du *myélogramme* est considérable, car on peut, grâce à la ponction sternale, avoir des renseignements précis sur l'état de la moelle osseuse.

Dans certains cas d'anémie marquée avec granulopénie accentuée on peut avoir une image médullaire peu modifiée ce qui est un élément de bon pronostic. Inversement on peut constater chez des sujets en bon état apparent une tendance à l'aplasie médullaire

(P. E. WEIL, S. PERLÈS, M. ASCHKENAZY) ce qui doit faire redoubler d'attention pour l'avenir.

Nous avons vu que les granulocytes sont, de tous les éléments figurés du sang, les plus sensibles à l'action du benzène, c'est par eux que commence l'hémo-pathie benzolique et c'est la granulopénie qui persiste le plus longtemps dans l'évolution de la maladie.

Aussi, le retour de la formule leucocytaire à la normale a la valeur d'une véritable guérison.

LES FORMES ANEMIKES DE L'HEMOPATHIE BENZOLIQUE

Un syndrome anémique plus ou moins net existe au cours de toute hémopathie benzolique. Bien souvent, ce sont les signes d'anémie qui attirent l'attention du malade. L'examen d'ouvriers bien portants, mais manipulant du benzol depuis un certain temps montre souvent l'existence d'une petite anémie. C'est ainsi que P. E. WEIL et ses collaborateurs, en examinant 50 ouvriers bien portants qui manipulaient constamment du benzol, ont noté des signes hématologiques d'anémie dans la moitié des cas.

Si une certaine atteinte de la série rouge est de constatation courante au cours de l'intoxication benzolique professionnelle, il en est tout autrement des formes anémiques pures ou à prédominance anémique de l'affection qui sont assez rares.

Nous avons recueilli un certain nombre d'observations pouvant rentrer dans cette catégorie, dont nous résumons les plus caractéristiques.

OBSERVATIONS

1° *Observation inédite.*

Mlle La... Simone, âgé de 19 ans, entre dans le service du Professeur AUBERTIN le 8 février 1940, sur la demande de son médecin.

L'affection qui motive son hospitalisation semble avoir débuté vers la fin de 1939, d'une façon assez progressive, par de l'asthénie et des troubles digestifs.

Au début de 1940, la malade, nullement inquiétée par son état, consulte son médecin à l'occasion d'un épisode grippal. Il n'y avait à ce moment aucun signe apparent d'anémie.

Le 7-II-1940, le même médecin, appelé pour une nouvelle poussée grippale avec température à 38°5 et quelques crachats, ne note aucun signe de localisation pulmonaire. Il est par contre frappé par la pâleur marquée des téguments et des muqueuses et demande l'hospitalisation de la malade.

Dans les antécédents personnels on ne relève qu'une rougeole bénigne, à l'âge de 9 ans. La malade est normalement réglée depuis l'âge de 13 ans et n'a remarqué aucun trouble menstruel.

Sténo-dactylo jusqu'à l'âge de 18 ans, elle travaille depuis un an et demi dans une usine d'aviation, où son travail consistait à coudre des lames de caoutchouc et à badigeonner l'intérieur des réservoirs d'avions avec une solution de caoutchouc dans du benzol. Elle ne peut pas fournir des précisions sur la composition exacte du solvant employé.

Les hémopathies benzoliques seraient fréquentes dans son usine.

Ses parents sont bien portants, elle a un frère également bien portant.

A l'examen de la malade, on est frappé d'emblée par la pâleur marquée du tégument; elle a par contre conservé son poids. Les muqueuses, également très pâles, suggèrent l'idée d'une anémie importante.

On ne constate aucun élément purpurique; il n'y aurait d'ailleurs jamais eu de phénomènes hémorragiques.

La malade ne souffre ni de vertiges, ni de bourdonnements d'oreille, mais l'asthénie et l'insomnie du début se seraient accentuées progressivement.

L'appétit est normal.

La température oscille autour de 37°.

La cavité buccale est normale, la langue non dépapillée.

Le cœur est régulier; il bat à 88; l'auscultation ne montre rien d'anormal. La tension artérielle est de 12-8 au Vaquez.

L'abdomen est un peu météorisé; le foie est normal, la rate également.

Il n'y a pas d'adénopathies.

On ne trouve aucun signe d'atteinte du système nerveux.

Les urines sont normales, l'urée sanguine est à 0 gr. 25 $\frac{0}{100}$.

L'examen hématologique, pratiqué dès l'entrée de la malade, donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.200.000
Globules blancs	3.150
Hémoglobine	75 %
Valeur globulaire	1,74
Anisocytose.	
Polynucléaires neutrophiles	44
— éosinophiles	2
— basophiles	1
Lymphocytes	17
Moyens mononucléaires	29
Monocytes	7
Plaquettes	124.000

L'examen du sang ne fait donc que confirmer l'impression qui se dégageait de l'examen clinique.

Il s'agit d'une anémie sérieuse, hyperchrome avec leucopénie et modifications de la formule leucocytaire dans le sens d'une granulopénie très nette.

Les commémoratifs imposent le diagnostic étiologique : il s'agit d'une hémopathie benzolique.

Un traitement opothérapique est institué immédiatement : le malade reçoit deux ampoules d'extrait hépatique par jour. On y adjoint la vitamine C (3 comprimés de Laroscorbine par jour).

Malgré ce traitement on ne note aucune amélioration des signes fonctionnels.

Une nouvelle numération pratiquée le 14-II-1940 donne les résultats suivants :

Globules rouges	1.690.000
Hémoglobine	60 %
Valeur globulaire	1,77
Globules blancs	1.500

Malgré l'opothérapie hépatique, l'anémie et la leucopénie n'ont fait que s'accroître.

Par contre, aucun signe hémorragique n'est apparu.

Le 14-II même, la malade est réglée; ses règles sont normales comme abondance et comme durée.

Devant l'échec du traitement institué provisoirement, Monsieur le Professeur AUBERTIN décide de faire appel à la transfusion sanguine.

Une première transfusion de 200 cc. (donneur universel) est pratiquée le 16-II. Elle est immédiatement suivie d'une ascension thermique : dans la soirée, 3 heures après la transfusion, la température atteint 38°6.

° Trois jours après, le 19-II, une nouvelle transfusion déclenche une réaction thermique plus vive : le lendemain, la température est à 39° le matin, 39°8 le soir; la malade se sent fatiguée. Elle reçoit de la coramine per os et une injection de solucamphre.

Le 20-II, dans la soirée, la température ébauche un mouvement de descente; le 23-II, elle est redevenue normale. Une numération globulaire est pratiquée, voici son résultat :

Globules rouges	2.050.000
Hémoglobine	70 %
Valeur globulaire	1,69
Globules blancs	1.800

L'amélioration est minime; elle encourage cependant à poursuivre les transfusions.

Une troisième transfusion est pratiquée le 24-II, elle est suivie d'un clocher thermique à 39°, la température revient à la normale le lendemain.

Le 26-II, la malade se sent très fatiguée. La tension artérielle est de 9-4 au Vaquez. Les épreuves du temps de saignement, du temps de coagulation et du lacet sont pratiquées :

— temps de saignement : 17 minutes.

— temps de coagulation : 30 et 32 minutes, avec sédimentation presque complète des globules,

— pas de signe du lacet,

— irrétractilité absolue du caillot.

Dans l'après-midi, la malade note l'apparition d'une ecchymose sous-palpébrale, seul accident hémorragique de toute l'évolution.

Le 27-II, une quatrième transfusion de 200 cc. détermine une nouvelle poussée thermique.

Le 28-II, on pratique un examen de sang :

Globules rouges	1.670.000
Hémoglobine	60 %
Globules blancs	300
Valeur globulaire	1,79
Polynucléaires neutrophiles	32
— éosinophiles	1
Lymphocytes	5
Moyens mononucléaires	38
Monocytes	20
Leucoblastes	2
Leucoblastes basophiles	1
Monoblaste	1

Malgré les transfusions répétées, la moelle osseuse ne réagit pas. Cette impression est confirmée par la dernière numération du 2 mars :

Globules rouges	1.180.000
Globules blancs	900
Hémoglobine	60 %
Valeur globulaire	2,54

Il s'agit en somme d'une anémie benzolique hyperchrome, réagissant mal au traitement, ce qui pourrait permettre de la qualifier d'hypoplastique.

2° Observations recueillies dans la littérature.

C'est en 1933 que MM. P. E. WEIL et LEHMANN publient le premier cas d'anémie hyperchrome pure d'origine benzolique. Voici leur observation :

K..., âgé de 20 ans, ouvrier en vêtement de caoutchouc, entre le 10 mai 1933, dans le service pour une grande faiblesse avec pâleur extrême, ayant débuté il y a un mois environ. Le médecin avait diagnostiqué une anémie hyperchrome et prescrit un traitement par l'Hépatrol. Un examen hématologique pratiqué à ce moment donnait les résultats suivants :

Globules rouges	2.400.000
Hémoglobine	60 %
Valeur globulaire	1,24
Globules blancs	5.200
Polynucléaires neutrophiles	51
— éosinophiles	4
— basophiles	1
Mononucléaires	35
Grands mononucléaires	6
Myélocytes neutrophiles	8
Myéloblastes	1

Il y avait anisocytose et polychromatophilie. Les hématies nucléées atteignaient 1 %.

Une nouvelle numération, pratiquée vers le 2 mai, montrait une baisse des leucocytes à 3.200.

Dans les antécédents du malade, on ne relève ni syphilis, ni tuberculose, ni paludisme, ni helminthiase. Il travaille

depuis 3 ans dans un atelier spacieux et bien aéré, mais il manipule constamment du benzol.

Un frère et deux sœurs qui travaillent dans le même atelier sont apparemment bien portants.

On se trouve en présence d'un sujet peu amaigri, mais très pâle, avec xanthodermie des mains et des pieds; qui se plaint de faiblesse musculaire extrême avec grande fatigabilité et dyspnée facile. Les organes thoraciques et abdominaux sont cliniquement normaux, il n'y a pas d'adénopathies. L'appétit est conservé, la digestion normale. Le tubage gastrique à jeun montre une acidité totale de 0 g. 15 avec absence de H Cl libre. La langue est normale. Il n'y a pas de troubles nerveux. Les urines sont normales.

La taille est de 1 m. 66, le poids de 56 kg.

Une numération sanguine pratiquée le 11 mai 1933 donne :

Globules rouges	1.860.000
Hémoglobine	65 %
Valeur globulaire	1,6
Globules blancs	3.000
Hématies nucléées	2 %
Plaquettes	60.000

Le temps de saignement est de 6 minutes, le temps de coagulation de 10 minutes, le signe du lacet des plus nets. Le caillot se montre complètement irrétractile.

L'acidité gastrique après histamine est normale :

Acidité totale	3 gr. 86
H Cl libre	3 gr. 80

Sous l'action du traitement par des injections quotidiennes d'extrait hépatique l'amélioration est rapide.

Le 20 mai, le sujet a repris 2 kg; l'anémie, la leucopénie et l'hypoplaquettose ont notablement diminué :

Globules rouges	3.860.000
Hémoglobine	75 %
Valeur globulaire	0,97
Globules blancs	8.200
Plaquettes	124.000

Le 30 mai, l'amélioration s'est encore accentuée :

Globules rouges	4.290.000
Globules blancs	6.600
Hémoglobine	75 %
Valeur globulaire	0,90
Anisocytose importante.	

Le 10 juin, on a :

Globules rouges	4.460.000
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	0,83
Globules blancs	9.200

Le 15 juin, la formule sanguine est revenue à la normale :

Globules rouges	5.200.000
Hémoglobine	90 %
Globules blancs	8.600
Valeur globulaire	0,85
Polynucléaires neutrophiles	68
— éosinophiles	9
Lymphocytes	2
Moyens mononucléaires	15
Grands mononucléaires	6
Plaquettes	240.000

Cependant, les troubles de la crase sanguine persistent sans la moindre modification.

En somme, le cas se présente comme une anémie pure cliniquement, seuls les stigmates sanguins témoignent des syndromes hémorragique et granulopénique.

Toute la symptomatologie clinique est calquée sur celle de la maladie de Biermer, analogie complétée par l'efficacité de l'hépatothérapie.

Une des sœurs du malade, travaillant dans le même atelier est légèrement anémique; nous résumerons son observation plus loin. L'autre a un sang normal. Le frère, âgé de 28 ans, est légèrement leucopénique. Tous ont une diminution nette des plaquettes.

Toutes les recherches tentées pour fournir une explication de cette allure si spéciale du cas en question sont restées

vaines. Les auteurs incriminent une déficience spéciale du facteur de Castle, hypothèse qui se trouverait corroborée par l'efficacité de l'hépatothérapie.

Une autre observation d'anémie benzolique pure, mais à tendance aplastique, est due à MM. P. E. WEIL et BENZAQUEN.

Il s'agit d'un malade âgé de 26 ans, tailleur en imperméables depuis 3 ans, qui se fait admettre à l'hôpital le 7-XII-1937 pour une grande anémie. Son travail a lieu dans un atelier assez spacieux et bien aéré, mais il manipule du benzol pendant 10 heures par jour.

On ne note rien dans les antécédents. L'affection a débuté vers la fin de 1933 par de la fatigue intense et croissante, à laquelle se sont ajoutées de la dyspnée, des palpitations, puis de la céphalée. En outre, des ecchymoses sont apparues aux membres inférieurs et des gingivorragies suivaient le brossage des dents. Un examen de sang pratiqué en raison de la pâleur du sujet donna :

Globules rouges	1.700.000
Hémoglobine	50
Valeur globulaire	1,47
Globules blancs	2.200
Polynucléaires neutrophiles	50
— éosinophiles	12
Moyens mononucléaires	24
Grands mononucléaires	14

C'est un sujet en bon état musculaire mesurant 1 m. 68, pesant 62 kg. Les téguments et les muqueuses sont pâles, les gencives sont normales, la langue légèrement décapillée.

Le reste de l'examen se montre négatif; il n'y a en particulier pas d'éléments purpuriques; le malade est légèrement fébrile.

Une numération pratiquée le 9-XII montre une anémie très marquée avec leucopénie et granulopénie.

Globules rouges	1.540.000
Hémoglobine	40 %
Valeur globulaire	1,3
Globules blancs	1.800
Plaquettes	68.000
Hématies granuleuses	0,8 %

Le temps de saignement est de 7 min. 1/2; la coagulation se fait au bout de 8 minutes; le caillot est irrétractile. Il existe un signe du lacet léger.

L'acidité totale du suc gastrique est de 0 g. 10, avec absence totale d'H Cl libre. Après histamine, la réponse est satisfaisante :

Acidité totale	3 gr. 06
H cl libre	2 gr. 51

Un traitement à base d'hépatrol et de cachets digestifs est prescrit, précédé lui-même d'une transfusion de 200 cc. bien supportée. Mais le malade ne réagit que peu, comme le montre la numération du 24-XII-1934 :

Globules rouges	1.950.000
Globules blancs	1.400
Hémoglobine	40
Valeur globulaire	1,2
Polynucléaires neutrophiles	69
— éosinophiles	6
Lymphocytes	3
Moyens mononucléaires	20
Grands mononucléaires	2

Une série de pentnucléotide est prescrite. Elle finit le 11-1-40. La formule n'a que peu changé. Un myélogramme et un splénogramme sont pratiqués à cette date :

Myélogramme :

Polynucléaires neutrophiles	12
— éosinophiles	2,5
Promyélocytes	9
Myélocytes neutrophiles	12,5
— éosinophiles	1,5
Métamyélocytes	10
Plasmocytes	1
Lymphocytes	3,5
Grands mononucléaires	0,5
Normoblastes	30 (4 mitoses)
Macroblastes	3,5
Mégaloblastes	4,5
Hémocytoblastes	2,5

Hémohistioblastes	2
Peu d'hématoblastes.	
Pas de mégacaryocytes.	
Pas d'hématies à corps de Jolly.	

Splénogramme :

Polynucléaires neutrophiles	16
— éosinophiles	7
Myélocytes neutrophiles	1
Métamyélocytes	11
Lymphocytes	9
Grands mononucléaires	39.5
Monocytes	12
Normoblastes	0,5
Plasmocytes	5
Peu d'hématoblastes.	

Devant ces faits, on complète le traitement par 2 cuillérées à soupe d'extrait gastrique par jour, mais au bout de 13 jours de traitement de Castle les résultats sont décevants : le taux des globules rouges est de 2.160.000, la valeur globulaire est 1,5, les leucocytes à 2.400 avec 48 % de polynucléaires neutrophiles.

En somme, il s'agit d'une anémie aplastique d'origine benzolique, aucun traitement n'étant capable de faire cesser la sidération médullaire.

Cependant MM. WEIL et BENZAQUEN formulent un pronostic favorable en conclusion à la présentation du cas à la Société française d'Hématologie.

Un cas d'anémie benzolique pure, où seul l'examen systématique a permis de dépister la lésion sanguine est fourni par la sœur de l'ouvrier K... dont le cas fut présenté par MM. P. E. WEIL et LEHMANN à la Société d'Hématologie.

Il s'agit d'une femme de 24 ans, travaillant depuis 2 ans dans la confection de vêtements de caoutchouc, où elle est soumise aux vapeurs de benzol pendant 10 à 12 heures par

jour. Elle n'accuse aucun trouble, mais l'examen du sang montre une légère anémie hyperchrome avec leucopénie :

Globules rouges	3.860.000
Hémoglobine	90 %
Valeur globulaire	1,1
Globules blancs	4.000
Polynucléaires neutrophiles	67
Lymphocytes	1
Moyens mononucléaires	24
Grands mononucléaires	8

Les 3 observations qui suivent sont extraites du mémoire présenté par MM. LAMY, P. KISSEL et L. PIERQUIN à la Société Médicale des Hôpitaux en Juin 1938. La première concerne un cas d'intoxication benzoïque ayant évolué jusqu'à l'approche de l'issue fatale sous forme d'une anémie. Dans les 2 autres cas des hémorragies existaient dès le début, mais c'est la symptomatologie anémique qui prédominait dans les 3 cas.

Nous les résumerons en conservant les numéros d'ordre que leur avaient attribué les auteurs du mémoire cité.

Observation 2 :

Mme L... L..., 55 ans, occupée depuis 17 ans dans une usine de chaussures, travaille dans un atelier où on pratique le collage, mais ne manipule pas elle-même la colle.

Elle se fait hospitaliser le 12-XII-1937 pour asthénie, pâleur, bourdonnements d'oreille, vertiges, dyspnée, sensation de brûlure gastrique après les repas.

A son entrée, elle est très pâle, blanc-jaunâtre. Les mu-

queuses sont complètement décolorées. La température oscille entre 38 et 38°5. A part un souffle systolique mésocardiaque l'examen somatique se montre négatif. L'étude du chimisme gastrique fournit les résultats suivants :

H Cl libre 1 gr. 20

Acidité totale 2 gr. 77 après histamine

Un examen hématologique est pratiqué le 14-XII-1937.

Globules rouges 1.810.000

Hémoglobine 40 %

Valeur globulaire 1,66

Globules blancs 1.600

Polynucléaires neutrophiles 19

Lymphocytes 14

Moyens mononucléaires 14

Grands mononucléaires 21

Myélocytes 2

Cette formule sanguine a peu varié depuis le 15-II-1938.

Le myélogramme montrait déjà le 23 mars 1938 une aplasie médullaire presque totale. Les frottis, très pauvres en cellules, contenaient presque uniquement des proérythroblastes très jeunes et un certain nombre de cellules du réticulum à type lymphocytaire et plasmocytaire.

Malgré l'hépatothérapie intensive, l'opothérapie gastrique et les transfusions répétées, l'état de la malade s'aggrave progressivement. Au début de Mai 1938 des épistaxis surviennent, des ulcérations gingivales se développent. Le 5 mai, un nouvel examen de sang est fait :

Globules rouges 1.400.000

Hémoglobine 17,5 %

Valeur globulaire 0,64

Globules blancs 1.300

Polynucléaires neutrophiles 40

— éosinophiles 8

Lymphocytes 24

Moyens mononucléaires 20

Grands mononucléaires 8

Anisocytose.

La mort survient le 14 mai.

A l'autopsie, on note une aplasie complète de la moelle osseuse, avec absence complète de granulocytes. Les mégocaryocytes et les proérythroblastes sont très rares. Seuls persistent des cellules lymphocytoïdes et les plasmocytes.

La muqueuse gastrique est très amincie, les glandes gastriques atrophiées. Il existe des foyers de dégénérescence graisseuse dans le foie et des lésions de cytolysé des tubes contournés du rein.

Observation 4 :

Mme C..., 20 ans, ouvrière dans une manufacture de chaussures, où elle manipule une colle à base de benzol, depuis l'âge de 15 ans, se fait hospitaliser le 1^{er}-X-1937 pour de la pâleur, des bourdonnements d'oreille, de l'asthénie.

La pâleur est extrême, les muqueuses décolorées; il existe des œdèmes de la face et des membres inférieurs, ainsi qu'un purpura discret. La dyspnée est très vive au moindre mouvement.

La température est normale.

Sauf un léger souffle anémique, l'examen physique ne montre rien d'anormal.

Le temps de saignement est de 4 min., le temps de coagulation de 11 minutes; il y a un signe du lacet.

L'hémogramme montre une anémie marquée avec leucopénie et hypoplaquettose :

Globules rouges	1.160.000
Globules blancs	2.400
Plaquettes	110.000
Polynucléaires neutrophiles	60
— éosinophiles	4
Lymphocytes	12
Moyens mononucléaires	4
Grands mononucléaires	20
Hémoglobine	32 %
Valeur globulaire	1,34

Dans le myélogramme du 2-X-1937 les éléments de la série

granuleuse sont très peu nombreux; on trouve quelques mégacaryocytes ainsi que de nombreux érythroblastes et proérythroblastes.

Toute la thérapeutique fut vaine; le 2-XII-1937, le chiffre des globules rouges était de 1.400.000, celui des leucocytes 2.200, avec 60 % de pplynucléaires, mais la valeur globulaire était tombée à 0,66.

Le 6-XII-1937, la malade mourut.

L'autopsie montra une aplasie de la moelle sterno-costale prédominant sur les éléments de la série granulocytaire qui ont complètement disparu. On trouve une nombre relativement élevé d'érythroblastes et de proérythroblastes ainsi que des mégacaryocytes.

Le foie et le rein présentaient les mêmes lésions que précédemment.

Observation 6 :

Mme Dis..., 20 ans, qui travaille depuis 2 ans dans un atelier de chaussures où elle manipule de la colle au benzol, se fait hospitaliser le 2-I-38 pour asthénie, amaigrissement de 4 kg. en 2 mois, dyspnée d'effort, nausées, avec tout récemment apparition d'ecchymoses.

La malade est pâle, les muqueuses sont légèrement décolorées, on trouve quelques taches purpuriques.

L'examen physique ne fournit aucun autre renseignement.

Le temps de saignement est de 4 minutes, le temps de coagulation 10 minutes. Il y a un signe du lacet.

Une numération fut pratiquée le lendemain de son entrée :

Globules rouges	2.860.000
Globules blancs	2.900
Polynucléaires neutrophiles	53
— éosinophiles	6
Lymphocytes	22,5
Moyens mononucléaires	10
Grands mononucléaires	5

Cellules de Turck	3,5
Hémoglobine	62 %
Valeur globulaire	1,18

Au bout de 6 semaines d'opothérapie hépato-gastrique perorale et parentérale, la malade se sent notablement améliorée. Le chiffre des hématies est revenu à 4.660.000, celui des leucocytes à 6.600, avec 69 % de polynucléaires neutrophiles, la valeur globulaire est de 0,92 %.

La malade quitte le service.

ETUDE SYNTHETIQUE DES ANEMIES BENZOLIQUES

Les observations que nous venons de résumer permettent de dégager un certain nombre de caractères communs à tous les cas d'anémie benzolique.

FRÉQUENCE : Considérées par rapport aux autres anémies, les anémies benzoliques sont assez rares, du moins, les formes où le syndrome d'atteinte de l'érythroïse passe au premier plan.

Il en est de même lorsqu'on considère leur fréquence par rapport aux autres hémopathies benzoliques. Nous avons eu l'occasion de signaler la fréquence de troubles anémiques au cours de toute hémopathie benzolique, troubles tant fonctionnels que généraux, qu'objectifs, extériorisés par la numération globulaire. Mais les cas où le syndrome anémique prédomine est assez rare par rapport aux purpuras ou aux agranulocytoses benzoliques, surtout lorsqu'on envisage les cas un peu avancés.

ETIOLOGIE : Nous l'avons déjà envisagée à propos de la forme commune de l'hémopathie benzolique. Tous les cas d'anémie benzolique que nous avons pu recueillir concernent des intoxications professionnelles.

L'inhalation continue et prolongée de vapeurs de benzène aboutit à l'hémopathie. Mais c'est le terrain qui lui imprime son cachet et qui fait que le même toxique, absorbé de la même manière, donne chez tel malade un purpura, chez tel autre une agranulocytose, chez tel autre une anémie. On ne saurait incriminer des différences dans le produit employé ou des caractères raciaux.

Le cas de la famille K... étudié par M. P. E. WEIL en fournit un exemple saisissant : sur 4 frères et sœurs qui travaillent dans le même atelier, l'un fait une anémie hyperchrome rappelant de très près l'anémie de Biermer, l'autre une petite anémie hyperchrome qui reste absolument latente; le troisième n'a qu'une leucopénie légère et le quatrième garde un sang rigoureusement normal.

Ces faits établissent bien la réalité de la notion de sol hématique, établie par M. WEIL; on ne saurait en nier l'existence, mais il faut bien avouer qu'à l'heure actuelle nous ignorons tout des facteurs qui peuvent intervenir pour diriger l'action du toxique vers telle ou telle lignée cellulaire.

CLINIQUE : Les signes qui attirent l'attention du malade sont ceux de toute anémie et leur intensité est fonction du degré de la destruction cellulaire.

En général, les malades se plaignent d'asthénie, d'insomnie, de dyspnée d'effort, de vertiges ou de bourdonnements d'oreille. D'autres fois ils souffrent de nausées, d'anorexie, de constipation. Des œdèmes

des membres inférieurs, de la bouffissure du visage peuvent les inquiéter.

Les signes hémorragiques devraient être exclus de ce tableau; cependant, les observations où on n'en trouve à aucun moment de l'évolution sont très rares. Il nous paraît permis de ranger à côté des formes anémiques pures, des formes à prédominance anémique, où des symptômes hémorragiques discrets existent, mais de manière tout à fait épisodique.

Dans l'observation N° 2 de LAMY et de ses collaborateurs, l'hémopathie évolue sous la forme d'une anémie pure avec leucopénie et le syndrome hémorragique ne s'installe que lorsque la fin est proche.

Si les signes cliniques de la série hémorragique font défaut dans les cas qui nous occupent, il en est tout autrement des stigmates que décèle l'examen hématologique; l'allongement du temps de saignement et du temps de coagulation, l'existence d'un signe du lacet témoignent des troubles de la crase sanguine causés par le benzol.

A l'examen de ces malades on est souvent frappé par la conservation relative de l'embonpoint et de l'état musculaire, mais les signes d'anémie sont évidents : depuis la pâleur des téguments, parfois mêlée d'un ton jaunâtre, jusqu'aux souffles anémiques que l'on constate souvent. Le fonctionnement digestif peut être troublé dans certains cas; à part l'anorexie et les nausées dont se plaignent ces malades, on constate souvent des modifications du chimisme gastrique dans le sens d'une hypoacidité. Le foie et la rate ne pré-

sentent pas d'anomalie cliniquement perceptible; on ne trouve nulle adénopathie. Le système nerveux est parfaitement normal.

L'examen clinique fournit donc la notion d'une anémie plus ou moins importante. L'interrogatoire a déjà aiguillé le médecin vers le diagnostic d'hémo-pathie benzolique. C'est l'examen hématologique qui complète les éléments de diagnostic déjà recueillis et permet de formuler un pronostic et de prescrire un traitement.

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE :

La série rouge, la série blanche et la crase sanguine sont atteintes dans les formes anémiques du benzolisme chronique.

Le nombre des globules rouges est diminué, le degré de cette diminution permettant de distinguer des anémies légères, moyennes ou graves.

Une diminution aux environs de 4.000.000 ou 3.500.000 d'hématies par millimètre cube est d'observation courante chez les ouvriers qui manipulent le benzol depuis un certain temps et ne s'accompagne assez souvent d'aucune gêne fonctionnelle.

Dans l'anémie benzolique confirmée des chiffres de l'ordre de 2.000.000 sont d'observation courante et dans les cas graves on peut ne plus trouver que quelques centaines de mille hématies par millimètre cube.

Le taux de l'hémoglobine baisse également, mais

proportionnellement moins que les globules, d'où élévation de la valeur globulaire; les anémies benzoliques sont des anémies hyperchromes en général *. Dans les cas moyens la valeur globulaire oscille entre 1,50 et 1,60 mais on peut observer des taux beaucoup plus élevés.

Dans les 2 cas à issue fatale rapportés par LAMY (observations 2 et 4) la mort est précédée par une baisse considérable de la réserve globulaire en hémoglobine; l'anémie devient hypochrome.

Quant aux altérations globulaires, on observe surtout de l'anisocytose et de la polychromatophilie; la poïkilocytose paraît être plus rare. Le passage de formes anormales dans le sang n'est que très rarement observé.

Le taux des hématies granuleuses oscille entre 1 et 3 %.

L'évolution de ces modifications de la formule rouge est variable suivant les cas. Lorsqu'elle se fait vers l'amélioration, le taux des hématies remonte assez rapidement, l'hémoglobine le suit avec un certain retard d'où baisse de la valeur globulaire au-dessous de l'unité. Lorsque l'évolution se fait au contraire vers la mort, le chiffre des globules reste bas en dépit des traitements les plus énergiques et peut atteindre des taux nettement inférieurs à un million.

Le nombre des leucocytes est diminué dans toutes les hémopathies benzoliques; les formes anémiques ne font pas exception à cette règle; la leucopénie y est constante, même dans les cas anémiques purs.

(*) Parmi les rares cas d'anémie benzolique hypochrome citons celui de M. J. ROCHE, Presse Médicale, 47, p. 495, 1939.

Une baisse de 50 % du taux des leucocytes est banale. Dans les formes sévères le taux oscille autour de 1.500 ou 1.000 et peut même descendre plus bas.

Des modifications numériques aussi importantes vont de pair avec un bouleversement de l'équilibre leucocytaire, la diminution du nombre affecte plus spécialement les polynucléaires et c'est cette granulopénie qui caractérise les hémopathies benzoliques, dont le propre est de réaliser des syndromes agranulocytaires. Bien souvent le pourcentage des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 40 et on a signalé des cas où il descendait au-dessous de 20, sans que pour cela le pronostic soit fatal.

Une mononucléose relative est la conséquence de cette granulopénie.

Des formes anormales peuvent exister dans le sang circulant. M. LAMY signale des myélocytes, des cellules de Türk, P. E. WEIL des myélocytes et des métamyélocytes.

La granulopénie est un des signes qui persistent le plus longtemps lorsque l'évolution de l'affection se fait vers la guérison, ce qui montre bien la sensibilité toute spéciale de ces éléments à l'égard des carbures benzéniques.

Le nombre des plaquettes sanguines est en général diminué, parfois dans des proportions considérables.

Les épreuves hémorragiques donnent des réponses assez univoques montrant bien que la pureté des formes anémiques de l'hémopathie benzolique n'est que toute relative.

Sur les cas que nous avons résumés, le temps de

saignement était normal dans 3 cas, un peu allongé (7 minutes) dans un cas, nettement allongé dans les autres cas.

Le temps de coagulation s'est montré nettement allongé dans l'observation que nous devons à la bienveillance de Monsieur le Professeur AUBERTIN. Il oscille autour de la normale dans les autres cas.

Le signe du lacet n'était absent que deux fois, dont le cas de la petite anémie hyperchrome latente. Il existait faiblement dans le cas d'anémie aplastique de MM. WEIL et BENZAQUEN. Il était net dans les autres cas, là où le temps de saignement ou de coagulation ne s'écartaient pas ou peu de la normale.

Il nous paraît donc permis de conclure à l'existence très générale de troubles de la crase sanguine dans l'intoxication benzolique.

La ponction sternale constitue un élément très utile de l'examen hématologique, car elle permet d'apprécier l'état de la moelle osseuse. Dans les cas légers, le myélogramme ne diffère pas considérablement du myélogramme normal, mais dans les cas accentués, l'aplasie médullaire peut être pour ainsi dire complète.

Les éléments de la série rouge résistent en général mieux que ceux de la série blanche. Même dans les cas où les représentants de la lignée granulocytaire ont complètement disparu, on trouve encore des érythroblastes et des proérythroblastes. Les plus résistantes sont les cellules lymphocytoïdes et les plasmocytes.

EVOLUTION : Elle peut être assez longue. Dans les cas légers, la guérison survient sous l'action du repos, sans intervention d'agents médicamenteux. Mais pour peu que le cas soit avancé, la sidération médullaire persiste un certain temps, après la suppression du toxique et il faut souvent des traitements énergiques pour stimuler les fonctions leucopoïétiques et érythro-poïétiques.

Dans les cas graves, tout échoue; l'aplasie médullaire est trop profonde et le médecin assiste, impuissant, à l'aggravation progressive qui finit par emporter le malade avec souvent des changements dans l'allure de l'anémie, soit qu'une baisse brutale de l'hémoglobine la transforme en anémie hypochrome, soit qu'un syndrome agranulocytaire s'installe.

L'examen anatomique de la moelle osseuse montre des lésions aplasiques frappant surtout la série blanche et en particulier les granulocytes. M. LAMY signale d'autre part des lésions dégénératives du foie, surtout marquées dans la partie centrale et moyenne des lobules, ainsi que des altérations rénales : les tubes contournés étant frappés de cytolyse.

Le PRONOSTIC des anémies benzoliques varie.

Dans les cas légers tout rentre, en général, dans l'ordre, mais il faut toujours se rappeler qu'une petite anémie peut n'être que l'annonce d'accidents beaucoup plus graves.

Dans les formes sérieuses, le pronostic, qui doit toujours être réservé, est difficile à porter par la seule clinique.

L'intensité de l'intoxication, l'âge, le sexe, les antécédents du sujet, l'importance des troubles qu'il accuse sont des éléments dont il faudra tenir compte.

Mais c'est l'examen hématologique qui permet d'apprécier l'étendue des lésions et la réaction de l'organisme. Le degré de l'anémie, la valeur globulaire, les stigmates hémorragiques et la leucopénie seront les principaux éléments à considérer.

Le myélogramme, en permettant d'apprécier l'activité de la moelle osseuse, constitue la manière la plus sûre de juger de l'avenir du malade.

Un pronostic sérieux peut se trouver infirmé par un aspect subnormal des frottis de moelle sternale, inversement, des lésions d'aplasie médullaire peuvent exister sans que l'hémogramme ni la clinique donnent de sérieuses raisons d'être inquiet.

LE TRAITEMENT est plein de succès dans les cas légers ou même moyens, décevant dans les cas graves où les tissus sanguiformateurs semblent frappés à mort.

La suppression du toxique s'impose dès que le diagnostic d'anémie benzolique est posé. La cessation de l'inhalation peut suffire, dans les formes très légères pour que l'organisme reprenne le dessus.

De toute façon, le repos au lit sera complété par un régime assez abondant, à base de viandes grillées, de légumes frais, de fruits.

L'hépatothérapie énergique, par ingestion et par injection a de beaux succès à son actif. On peut lui as-

socier les vitamines et surtout la thérapeutique par les extraits gastriques.

Mais les cas sérieux ne réagissent que mal ou pas du tout à l'hépatothérapie et il serait inutile de la continuer indéfiniment. C'est à la transfusion sanguine, traitement majeur de tous les accidents benzoïques qu'il faut avoir recours.

On fera des transfusions de 200 à 350 cc. en une fois. Certains auteurs recommandent de choisir un donneur de même groupe que le receveur. On les espacera de 3-4 jours et on contrôlera par des numérations fréquentes les résultats de la thérapeutique.

Certes, la transfusion sanguine est inopérante dans les cas très graves, mais il faut toujours la mettre en œuvre et persévérer, même si les résultats ne sont pas encourageants dès la première ou deuxième transfusion.

La régénération sanguine une fois amorcée, on pourra espacer les transfusions, puis les arrêter.

Le sujet ayant présenté la moindre atteinte sanguine ne devra plus jamais exercer une profession l'obligeant à manipuler des carbures benzéniques.

CONSIDERATIONS MEDICO-SOCIALES

Les anémies benzoliques sont des maladies professionnelles, à ce titre elles bénéficient des dispositions des décrets du 14 juillet 1931 et du 16 octobre 1935. Ces mesures législatives ont d'ailleurs été complétées par les décrets des 16 et 17 octobre 1939.

En vertu de ces décrets, les établissements affectés aux travaux industriels suivants :

- préparation, extraction et rectification des benzols.

- emploi du benzène et de ses homologues pour la préparation de leurs dérivés.

- extraction des matières grasses, teinturerie, dégraissage.

- préparation de dissolution de caoutchouc et leur emploi.

- fabrication et application de vernis, peintures, encre pour héliogravure.

- fabrication de simili-cuir.

- collage de la rayonne.

sont assujettis à se conformer au décret du 16 octobre 1939 qui prévoit :

- l'admission des ouvriers au travail sur présentation d'un certificat médical d'aptitude, certificat

qui doit être renouvelé au bout de 2 mois, puis tous les ans.

— L'obligation pour l'établissement de désigner un médecin chargé de visites périodiques et de l'examen de tout ouvrier se sentant indisposé par les travaux qu'il effectue.

La rémunération du médecin est à la charge de l'entreprise.

— L'examen systématique de tous les ouvriers de l'établissement où un cas de benzolisme professionnel vient de se déclarer, examen répété tous les 2 mois jusqu'à ce qu'on ne constate plus de cas de maladie professionnelle.

Sont dispensés de ces dispositions les chefs d'entreprise n'utilisant que des hydrocarbures benzéniques dont le point d'ébullition est supérieur à 145° et de celles où les travaux sont effectués à l'intérieur d'appareils aménagés de telle sorte qu'aucune odeur de benzène ne soit perceptible à l'extérieur.

En prenant ces dispositions, les pouvoirs publics ont fait leur l'avis que la Société Française d'Hématologie avait émis à la proposition de M. DUVOIR.

CONCLUSIONS

1°) Le benzol est un toxique du sang qui frappe à la fois tous les éléments figurés et donne lieu à une hémopathie caractérisée par 3 syndromes : un syndrome anémique, un syndrome granulopénique, un syndrome purpurique, les 3 étant souvent intriqués.

2°) Chacun des trois syndromes peut prédominer dans le tableau clinique ce qui permet de décrire des formes purpuriques, anémiques, agranulocytaires.

3°) Des facteurs individuels jouent un rôle considérable dans le déterminisme des accidents, fait qui rapproche les hémopathies benzoliques des hémopathies arsénicales, auriques, radiothérapiques.

4°) Les formes anémiques pures et graves sont rares par rapport aux autres anémies et par rapport aux autres hémopathies benzoliques.

5°) Elles sont pratiquement toujours d'origine professionnelle, le sexe féminin et le jeune âge prédisposent à l'affection.

6°) Les signes cliniques sont ceux de toute anémie plus ou moins marqués suivant l'intensité de la destruction globulaire; dans les cas purs il n'y a habituellement pas de syndrome hémorragique.

7°) L'examen hématologique montre une atteinte globale du sang :

— anémie hyperchrome avec anisocytose et polychromatophilie.

— leucopénie avec granulopénie souvent très marquée.

— stigmates hémorragiques : allongement du temps de saignement, signe du lacet.

8°) Grâce à la ponction sternale on peut étudier le degré d'atteinte de la moelle osseuse ce qui permet bien souvent de formuler le pronostic.

9°) Le diagnostic est basé sur les commémoratifs, les signes cliniques d'anémie, l'examen du sang.

10°) Le pronostic est toujours à réserver, sauf dans les formes légères; ses éléments sont : l'état du sujet, l'intensité des signes cliniques et surtout l'examen histologique qui permet d'explorer les dégâts sanguins et d'explorer la réaction médullaire.

11°) Si dans les formes légères ou d'allure spéciale. un traitement par les extraits de foie a pu donner d'heureux résultats, la médication majeure de l'anémie benzolique, comme des autres formes de l'intoxication benzolique est la transfusion sanguine.

Vu : Le Président de Thèse,
AUBERTIN.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — *Clinique et Laboratoire*, 20-VI-1923.
- * ACHARD, BARIÉTY, DESBUQUOIS. — *Soc. Méd. Hop. Paris*, 28-1-1939.
- AGASSE-LAFONT. — *Clinique et Laboratoire*, Déc. 1933.
— *Clinique et Laboratoire*, Janvier 1934.
- ASKANAZY. — In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* (1926).
- ASKEY. — *Calif. and. West. Ched.*, Octobre 1928.
- AUBERTIN. — *La Médecine*, Mars 1921.
— *Monde médical*, 15-XI-1926.
- * AUBERTIN et R. LÉVY. — *Arch. mal. de cœur, des vaisseaux et du sang*, 1928.
- * AUBERTIN et PARVU. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1913.
— *Journ. méd. Fr.*, t. XI, p. 10.
- BALTHAZARD. — *Nouveau traité de Médecine*, t. VI, p. 202.
- BASERGA. — *Boll. de Soc. med. chir. di Pavia*, 95, p. 399, 1931.
- BATCHELAR. — *Amer. Journ. of Hygiene*, Mai 1927.
- BENHAMOU. — *Annales de Méd.*, 1930.
— *Presse médicale*, Juin 1936.
- BONANO. — *Pathologica*, 15-III-1931.
- BONCHETTI. — *Giornale di clin. med.*, 1923.
- BORGOMAND. — *Thèse Lyon*, 1929.
- * BOULIGNAT. — *Thèse Paris*, 1937.
- BRANDINO. — *Riforma med. Napoli*, 29-X-1922.
- * BRINDEAU. — *Annales de Médecine Légale*, 1931, p. 95-99.
- * BROCHER. — *Zentralblatt für innere Medizin*, 28-XII-1929.
- BRUNI. — *Biochima a terapia Milano*, t. XI, p. 163, 1924.
- * CARD. — *Wartheim annales*, 1927.
- * CHALIER et CHEVALIER. — *Journ. méd. Lyon*, 1924, p. 229.
- * CHAMBOVET. — *Journ. méd. Lyon*, 10-XI-1922.

- * ——— *Thèse Lyon*, 1922.
- * CHASSEL. — *Klinische Wochenschrift*, 15-10-1929.
- CHASSEVANT. — *Bull. Soc. Méd. légale de France*, 1914,
p. 251.
- CHEVALLIER. — *Le Sang*, 1929.
- * CREMIEU. — *Journ. méd. Lyon*, 1924, p. 251.
- * DASSEN. — *Semana Medica*, 27-VII-1937.
- DOZZI. — *Giornale di clin. Med. Parma*, Février 1921.
- * DELARUE. — *Thèse Paris*, 1919.
- DELORE et BORGOMAND. — *Journ. méd. Lyon*, 20-IV-1928.
- * DUMAS. — *Thèse Nancy*, 1924.
- * DURIEZ. — *Thèse Paris*, 1933.
- DUSTIN. — *C. R. Soc. Biologie*, 26-6-1931.
- * FAURE, BEAULIEU, LÉVY-BRÜHL. — *Soc. méd. Hôp.*, 10-III-
1922.
- * FAURE, BEAULIEU. — *Annales de Médecine*, Février 1924.
- * FIESSINGER, MERKLEN, BROUET. — *Soc. Méd. Hôpitaux*,
Paris, 26-I-1934.
- FLURY-ZANGER. — *Lehrbuch der Toxikologie*.
- GABALDA. — *Thèse Paris*, 1879.
- GALIACY. — *Thèse Bordeaux*, 1922.
- HAMILTON. — *Arch. of. Path.*, Février 1932.
- * HEIM DE BALZAC, AGASSE-LAFONT, FEIL. — *Presse Médi-
cale*, 7-VI-1924.
- HULTGREN. — *C. R. Soc. Biologie*, 1933.
- * HURWITZ-DRINKER. — *Journ. of exp. Med. Lancaster*, XXI,
p. 401, 1915.
- * ISRAEL. — *Thèse Strasbourg*, 1934.
- KOHN ABREST. — *Traité de toxicologie*.
- * KORANYI. — *Berl. Klin. Woch.*, XXIX, 1912.
- LANGLOIS, DESBOUIS. — *R. d'Hygiène générale et appliquée*.
Paris 1907.
- * LAIGNEL-LAVASTINE, R. LÉVY, DESOILLE. — *Soc. Méd. Hôp.*,
Paris, 13-7-1928.
- * LAMY, KISSEL, PIERQUIN. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, Juin 1938.
- LAMY, BERNARD. — *Journ. de Médecine de Paris*, 17-10-
1935.
- * LAUNAY, LÉVY-BRÜHL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 215.

- * LÉVY-BRÜHL. — *Soc. Med. Hôp. Paris*, 10-12-1922.
- * ——— *Biologie médicale*, 1921, n° 10.
- * MERKLEN, ISRAËL. — *Le Sang*, 1934, n° 6.
——— *Le Sang*, 1935, n° 2.
- * MOZER. — *Revue médicale de la Suisse Romande*, 25-10-1935.
- * NEWTON. — *J. Méd. Amer. Assoc.*, 1920.
- * OVARY. — *Thèse Paris*, 1935.
- * SABRAZÈS, MURATET, PAJAUD. — Procès-verbaux de la Société Linnéenne de Bordeaux, 1907.
- * SANTESSON. — *Congrès de Moscou*, 1897.
- * SELLING. — *J. Hopkins Hospital reports*, 1911.
TATARA. — *The Tokyo Imperial University*, 1923.
- * WEIL (P. E.). — *Paris médical*, 5-VIII-1933.
- * WEIL (P. E.), BENZAQUEN. — *Le Sang*, 1935, t. 10, p. 328.
WEIL (P. E.), BOUSSER. — *Le Sang*, 1932, t. 6, p. 408.
WEIL (P. E.), ISCH-WAHL. — *Paris médical*, 23-VII, 1923.
- * WEIL (P. E.), LEHMANN. — *Le Sang*, 1933, t. 7, p. 865.
- * WEIL (P. E.), PERLÈS (S.), ASCHKENAZY (Ch.). — *Bull. Acad. Med.*, 21, XII, 1937, p. 774.
- * ZANNON. — *Soc. Lombarde de méd. et Biol.*, 12-3-1922.

Les travaux marqués d'un astérisque se rapportent directement aux anémies benzoliques.

